

Title	Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase
Author(s)	火伏, 俊之
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47409">https://hdl.handle.net/11094/47409</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	火 伏 俊 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 20655 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase (脂肪細胞グリセロールチャネル・アクアポリン7欠損は肥満を来す。)
論文審査委員	(主査) 教 授 下村伊一郎  (副査) 教 授 大 菌 恵一 教 授 宮崎 純一

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】脂肪細胞は、生体内の栄養状態に応じて脂肪合成と分解を活発に行っている。運動時や絶食時などの脂肪分解時、脂肪細胞に蓄えられた中性脂肪は、遊離脂肪酸とグリセロールに加水分解され血中に放出される。当教室では、ヒト脂肪組織発現遺伝子解析過程でグリセロール透過能を持つ新規チャネル分子、アクアポリン7 (AQP7) を発見し解析を行ってきたが、生体内における機能は明らかではなかった。

本研究では、AQP7欠損マウス (KO) を作製・解析し、AQP7の生体内における意義につき検討した。

#### 【方法ならびに成績】

##### 1) 生体内における脂肪細胞 AQP7 の機能

10週齢までの成長過程はKOと野生型マウス (WT) とで差は見られなかった。7～10週齢のマウスを用い、脂肪分解誘発実験を行った。絶食、 $\beta$ 3-アドレナリン作動薬投与による血中グリセロール値の上昇がKOで障害されていた。さらに長期絶食でKOは重篤な低血糖を呈した。AQP7は、生体内において、グリセロールチャネルとして機能していることが示唆された。

##### 2) KO の表現型

12週齢以降、KOはWTに比し有意に体重が増加し、肥満を来した。20週齢のマウスを用い、以下の検討を行った。KOは高血糖、高インスリン血症を呈し、アディポサイトカイン分泌異常も見られた。KOの脂肪組織重量はWTに比し有意に増加しており、組織学的に、KOでは肥大化脂肪細胞が多く観察された。

##### 3) KO のインスリン感受性、耐糖能の検討

インスリン感受性と耐糖能をそれぞれ insulin tolerance test (ITT)、glucose tolerance test (GTT) で評価した。10週齢以前では、インスリン感受性、耐糖能ともに両群間で差は認めなかった。20週齢時、KOはWTに比しインスリン抵抗性、耐糖能異常を呈した。インスリン・シグナルとして脂肪組織、腓腹筋、肝臓での Akt リン酸化と IRS-associated PI3-kinase 活性を測定した。KOは3臓器それぞれでインスリン・シグナルの減弱を認め、全身性にインスリン抵抗性を呈していた。次に、体重差のない8週齢より高脂肪・高シヨ糖食負荷を行うと、KOはWTに比し速やかに体重増加を来した。

##### 4) KO の肥満発症機序の検討

肥満発症の機序を明らかにするため、体重差のない若い週齢（6～10週齢）における検討を行った。摂餌量、直腸温、酸素消費量を測定したが、WT、KO間での明らかな差は認められなかった。次に、脂肪分化、熱産生、脂肪合成、脂肪分解など、肥満に関与する脂肪組織の遺伝子発現を Northern blot 法で解析したが、両群間で明らかな差は見出せなかった。ここで、グリセロール代謝に重要な酵素である脂肪組織グリセロールキナーゼ（Gyk）に着目し、その活性を測定した。KOでは脂肪組織内グリセロール濃度が増加しており、Gykの活性上昇を認めた。

#### 5) in vitro における脂肪細胞肥大の検討

3T3-L1 脂肪細胞の AQP7 を RNAi でノックダウンし、KOの脂肪細胞肥大のメカニズムの検証を行った。脂肪細胞内グリセロール含量、Gyk活性を測定したところ、AQP7ノックダウン脂肪細胞ではグリセロール含量の増加、Gyk活性の上昇が認められた。さらに、オレイン酸取込み、中性脂肪含量も増加していた。すなわち、脂肪細胞内グリセロールキナーゼが活性化されることにより中性脂肪蓄積が促進されると考えられた。

#### 【総括】

AQP7欠損マウスの解析から、AQP7は生体内においてグリセロールチャンネルとして機能していることが明らかになった。さらに、AQP7の欠損は肥満を来すことを見出した。脂肪細胞 AQP7欠損により脂肪細胞内グリセロール含量の増加が生じ、Gyk活性の上昇、そして脂肪酸取込みが亢進することで、中性脂肪蓄積が促進し、脂肪細胞肥大を来すことが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

今までの一連の研究により、アクアポリン7（AQP7）は脂肪組織に高発現し、水だけでなくグリセロール透過能をも持つチャンネル分子であることが示されてきた。しかし、生体内における機能・意義は明らかではなかった。本研究では学位申請者である火伏俊之らが AQP7欠損マウスの解析を行い、AQP7は生体内において脂肪細胞グリセロールチャンネルとして機能していること、さらに AQP7欠損は脂肪細胞肥大を伴う脂肪重量増加、肥満につながることを示した。AQP7欠損脂肪組織が脂肪細胞肥大を来すメカニズムのひとつとして、脂肪細胞グリセロールキナーゼ活性が上昇することを明らかにした。さらに、AQP7欠損はインスリン抵抗性、アディポサイトカイン分泌異常など、メタボリックシンドロームの表現型を呈することから、メタボリックシンドロームの発症に AQP7機能異常が関わっている可能性があり、非常に興味深い。

以上の研究成果より、AQP7は生体内において脂肪細胞グリセロールチャンネルとして機能しており、効率よくエネルギーを全身に供給する分子であること、さらに、その破綻は肥満につながることを示された。これらの成果は、脂肪細胞肥大・肥満の新たなメカニズムを明らかにしたことで、今後の医学の発展に大きく寄与するものである。よって、学位の授与に値すると考えられる。